INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº73

BUSCA REALIZADA EM 16 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 23 vacinas em fase clínica e 140 em fase pré-clínica, 163 candidatas a vacina no total. As vacinas ChAdOx1-S, da *University of Oxford*/AstraZeneca, Inativada com adjuvante de vacinas alum da Sinovac e vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID se encontram em fase 3 de avaliação. As vacinas que estão em fase clínica de desenvolvimento 1/2 são: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Instituto de Microbiologia, Academia de Ciências Chinesa; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals/ *International Vaccine Institute*; Vacina de plasmídeo de DNA com adjuvante da *Osaka University*/ AnGes/Takara Bio; Vacina de plasmídeo da Cadila Healthcare Limited; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/ Sinopharm; Vírus inativado da Bharat Biotech; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; e 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Inativada do *Institute of Medical Biology*, Chinese *Academy of Medical Sciences*; baseada em adenovírus do *Gamaleya Research Institute*; vacina nativa com subunidade trimérica de proteína *Spike* da Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax; Recombinante de proteína *spike* com adjuvante Advax™ da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de Proteína Spike estabilizada por *clamp* molecular da Universidade de Queensland/CSL/Seqirus; LNP-nCoVsaRNA do *Imperial College London*; vacina de mRNA da Curevac; vacina da People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech; vacina de VLP derivado de planta com adjuvante da GSK ou Dynavax da Medicago Inc.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, OSELTAMIVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR, TOCILIZUMABE, HEPARINAS, ANTIBIÓTICOS

DIRETRIZ CLÍNICA \ *BRASIL*

Trata-se de uma diretriz clínica para o tratamento de pacientes com COVID-19, proposta por associações médicas brasileiras (Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia). Segundo os autores, a diretriz foi feita seguindo o sistema GRADE para avaliar as evidências e desenvolver recomendações, além de abordagens da *Guidelines International Network* e da Universidade McMaster para desenvolver

checklist rápidos de recomendações. A diretriz foi feita para médicos que trabalham em quaisquer cenários de atenção, inclusive emergências e unidades de terapia intensiva. O grupo elaborador consistiu de infectologistas, pneumologistas, médicos intensivistas e de medicina interna, além de farmacêuticos, epidemiologistas e sanitaristas, indicados por sociedades de especialistas ou pelo grupo de metodologistas. Os pesquisadores organizaram oito perguntas de pesquisa, envolvendo seis classes de medicamentos, e conduziram revisões sistemáticas da literatura. Cada pergunta poderia gerar mais de uma recomendação. Após a revisão da literatura, as evidências foram compiladas e apresentadas ao painel de especialistas, que discutiu e acordou 11 recomendações para o tratamento de pacientes com COVID-19, as quais: (1) sugere o não o uso rotineiro de cloroquina – CQ – ou hidroxicloroquina – HCQ; (2) sugere o não uso rotineiro de CQ ou HCQ associado ao azitromicina; (3) recomenda contra o uso de oseltamivir em casos sem suspeita de coinfecção por influenza; (4) sugere o uso empírico de oseltamivir em pacientes com síndrome respiratória aguda grave ou síndrome gripal com fatores de risco para complicações quando o diagnóstico de influenza não puder ser eliminado; (5) sugere contra o uso rotineiro de lopinavir/ritonavir; (6) sugere contra o uso rotineiro de corticosteroides; (7) sugere contra o uso rotineiro de tocilizumabe; (8) recomenda o uso rotineiro de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados; (9) sugere contra o uso rotineiro de doses terapêuticas de heparina; (10) sugere contra o uso de profilaxia com antibióticos em casos suspeitos ou confirmados; (11) recomenda o uso de antibióticos com suspeita de coinfecção bacteriana. Os autores afirmam estarem comprometidos com a atualização periódica das diretrizes uma vez que as evidências de efetividade para o tratamento de COVID-19 não estão consolidadas.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AGREE II - Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II*, diretrizes clínicas podem ser avaliadas em seis domínios distintos compostos no total por 23 itens/elementos. A diretriz clínica em questão apresenta um objetivo e escopo bem delimitados (domínio 1; 100%) e os elaboradores conseguiram executar a diretriz com independência editorial (domínio 6; 100%), manejando possíveis conflitos de interesse e outros vieses. Também há clareza na apresentação (domínio 4; 94,4%), apenas com limitações que parecem devidas ao corpo de evidências disponível. Quanto ao rigor no desenvolvimento (domínio 3; 81,3%), a maioria dos elementos esperados sugeridos foram seguidos, mas a ausência de uma revisão externa prévia à publicação compromete o rigor metodológico; da mesma forma, os autores sugerem o exercício de atualização do documento, mas não fornecem maiores detalhes. O domínio mais prejudicado, conforme o AGREE II, é a aplicabilidade da diretriz (domínio 5; 8,3%), uma vez que não são abordados facilitadores e barreiras para implementação nem estratégias para uso nos cenários de prática ou monitoramento posterior; apesar de abordarem evidências de custo e acesso aos medicamentos, esta avaliação não é completa abrangendo o contexto de implementação da diretriz. O envolvimento das partes interessadas (domínio 2; 55,6%) também foi prejudicado devido ao não envolvimento de pacientes na elaboração da diretriz e por limitações na descrição das características do grupo elaborador da diretriz. O instrutivo desta ferramenta recomenda que no mínimo dois e de preferência quatro avaliadores apliquem o instrumento. Por limitações de tempo esta análise foi realizada por apenas um avaliador.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *REINO UNIDO*

Trata-se de resultados preliminares do ensaio clínico RECOVERY, que é um estudo randomizado, controlado, não mascarado, que comparou uma gama de tratamentos possíveis com os cuidados usuais em pacientes hospitalizados com COVID-19. Nesta divulgação, foram relatados os resultados preliminares para a comparação de hidroxicloroquina (HCQ) versus cuidados usuais isoladamente e o desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias. Assim, 1561 pacientes alocados aleatoriamente para receber HCQ, foram comparados com 3155 pacientes alocados simultaneamente aos cuidados usuais. Os pacientes alocados ao braço HCQ (comprimido de 200 mg contendo 155 mg de equivalente-base) receberam uma dose inicial de 4 comprimidos (800 mg) às zero e 6 horas, seguidos por 2 comprimidos (400 mg) iniciando 12 horas após a dose inicial, e depois a cada 12 horas pelos próximos 9 dias ou até a alta (o que ocorresse antes). Observou-se que 418 (26,8%) pacientes no braço HCQ e 788 (25,0%) pacientes no braço cuidados usuais morreram em 28 dias (RR = 1,09; IC 95% 0,96 a 1,23; p = 0,18). Além disso, os pacientes do braço HCQ apresentaram menor probabilidade de receber alta hospitalar em 28 dias (60,3% *vs.* 62,8%; RR = 0,92; IC 95% 0,85–0,99). Ademais, aqueles que não estavam em ventilação mecânica invasiva na linha de base tinham maior probabilidade de serem encaminhados a ventilação mecânica invasiva ou morte (29,8% *vs.* 26,5%; RR = 1,12; IC95% 1,01–1,25). Os autores reportam que não houve alterações cardíacas e novas arritmias importantes no braço HCQ. Posto isso, concluem que, nos pacientes hospitalizados com COVID-19, a HCQ não foi associada a reduções na mortalidade em 28 dias, mas foi associada a maior tempo de internação e maior risco de progredir para ventilação mecânica invasiva ou morte.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés moderado, conforme avaliações: 1) Geração de sequência aleatória: baixo risco de viés, pois foi baseada em sistema web. 2) Ocultação da alocação: risco de viés incerto, pois fala que foi realizado, mas não revela como. 3) Cegamento de participantes e profissionais: alto risco de viés, pois ambos sabiam sobre o tratamento. 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto, pois não há informação suficiente para julgar. 5) Desfechos incompletos: baixo risco de viés, pois as perdas não foram significantes. 6) Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, pois os desfechos previstos foram relatados. 7) Outras fontes de viés: baixo risco de viés.

TOCILIZUMABE

QUASI-EXPERIMENTAL \ BRASIL

Trata-se de estudo quasi-experimental com o propósito de avaliar os efeitos do tocilizumabe na mortalidade intra-hospitalar e em outros marcadores clínicos e bioquímicos de pacientes internados com quadros graves da COVID-19 na UTI de um hospital em Niterói, RJ. Foram incluídos os casos suspeitos ou com diagnóstico da doença, em adultos admitidos entre 21 de março e 31 de maio. Todos os pacientes receberam o cuidado padrão da unidade, o que incluía o uso de hidroxicloroquina e azitromicina, além de corticosteroides quando necessário, e suporte ventilatório. Os pacientes tratados com tocilizumabe (*n* = 29) foram comparados ao grupo controle (*n* = 24), formado por pacientes admitidos nesta localidade antes da disponibilidade do tratamento com esta medicação. Os principais desfechos avaliados foram: mortalidade intra-hospitalar, necessidade de terapia de substituição renal, uso de antibióticos e cultura bacteriológica positiva. A idade média dos pacientes foi de 55 anos (44–65 no grupo da medicação e 51–70 no controle), e a maioria dos pacientes eram homens (62% no grupo do tocilizumabe e 75% no controle). A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 17% em ambos os grupos. Na análise univariada, o uso da medicação não foi associado com nenhum dos desfechos avaliados. Na análise multivariada, após ajustes para idade e uso de ventilação mecânica, o tocilizumabe não foi associado com mortalidade (OR 3,97, IC95% 0,28–57,2, *p* = 0,3) ou cultura positiva (OR 1,73, IC 95% 0,22–13,82, *p* = 0,6). Não foram relatados eventos adversos do uso da medicação. Os pacientes no grupo da medicação tiveram melhora mais rápida na oxigenação (*p* = 0.02) e nos níveis da proteína C-reativa (*p* = 0,0009). Os autores concluem que a melhoria na oxigenação e nos marcadores inflamatórios dos pacientes que receberam o tocilizumabe, sem aumento na mortalidade ou infecção, pode sugerir uma opção para o tratamento de pacientes com a COVID-19 após o início de terapia com corticosteroides sistêmicos.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*, 7 de 9 critérios foram atendidos. Foram encontradas fragilidades nos itens 2 e 3 do questionário, em razão da composição dos dois grupos, visto que o controle apresentava uma proporção maior de pacientes mais graves e não fica claro a proporção de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Além disso, o grupo controle recebeu administração bem maior de corticosteroides.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, TOCILIZUMABE, LOPINAVIR/RITONAVIR E ANTIBIÓTICOS

SÉRIE DE CASOS \ SUÍÇA

Este estudo avalia pacientes internados num hospital terciário na Suíça. Os participantes incluídos eram casos de COVID-19 apresentando sintomas clínicos e confirmados por teste RT-PCR. Foram incluídos 99 pacientes (mediana 67 anos, 37% mulheres) entre fevereiro e abril de 2020, dos quais 35% evoluíram com casos graves de COVID-19. O estudo não avalia as diferenças entre os diferentes tratamentos que os grupos receberam, apenas descreve. A maioria dos pacientes recebeu apenas

tratamento para sintomas (53%), mas dentre os que fizeram uso de outros medicamente: 39% usou HCQ (46% nos casos que se tornaram graves *vs.* 36% nos não graves); 9% usou HCQ associado a azitromicina no grupo grave; 3% usou HCQ associado a tocilizumabe no grupo grave; 3% usou lopinavir/ritonavir no grupo grave *vs.* 2% no grupo não grave; e 6% usou apenas tocilizumabe no grupo grave. Os autores consideram os resultados preliminares, mas afirmam servirem de base para investigação futura sobre o prognóstico de casos hospitalizados.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de os autores classificarem o estudo como uma coorte retrospectiva, não apresentam dois grupos com exposições distintas, por isso foi classificado como uma série de casos. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o estudo atendeu a todos os 10 critérios preestabelecidos.

VITAMINA C

QUASI-EXPERIMENTAL \ *ESPANHA*

Neste estudo, os autores buscaram avaliar um papel protetor da infusão intravenosa de vitamina C em marcadores inflamatórios no curso da COVID-19. Para isso, fizeram o levantamento dos dados de prontuários de pacientes que necessitavam de pelo menos 30% de FiO_2 ou mais que receberam vitamina C I.V. como parte do tratamento da COVID-19. Foram identificados 17 pacientes, cuja taxa de mortalidade hospitalar foi de 12%, com 17,6% de intubação e ventilação mecânica. Os pacientes iniciaram o tratamento com vitamina C (1g 3x/d por 3 dias) em uma mediana de 3 dias (intervalo de 0 a 11 dias) após a internação hospitalar, que foi aproximadamente em uma mediana de 8 dias (intervalo de 3 a 18 dias) após o início dos sintomas. Dos 17 pacientes, 2 (12%) foram tratados na unidade de terapia intensiva (UTI) e 15 (88%), na unidade de terapia progressiva. Como tratamento inicial para COVID-19, os pacientes receberam metilprednisolona intravenosa com uma dose variando de 40 mg a 125 mg uma a duas vezes ao dia (10/17 pacientes). A hidroxicloroquina foi administrada na dose de 400 mg duas vezes ao dia por um dia, seguida de 200 mg duas vezes ao dia por quatro dias (14/17 pacientes); 3 pacientes tiveram tratamento incompleto não relacionado à toxicidade. Tocilizumabe foi administrado em uma dose de 800 mg uma vez para três pacientes; 800 mg duas vezes para um paciente e 600 mg uma vez para dois pacientes. Os autores reportam redução significativa de dímero-D e ferritina após a infusão de vitamina C, e que a FiO_2 também teve uma tendência de redução, mas não alcançou significância estatística. Assim, os autores concluem que o uso de vitamina C intravenosa para tratamento da COVID-19 parece ser uma opção viável.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 1 de 9 critérios foram contemplados. Os autores não deixam claro qual a causa e efeito da alteração dos marcadores analisados, os participantes incluídos no estudo eram muito diferentes entre si e vários tratamentos foram empregados além da vitamina C. Ademais, não há grupo controle, nem várias medidas pré e pós-intervenção. As diferenças no seguimento não foram discutidas pelos autores, os desfechos não foram medidos de maneira fidedigna e, apesar dos autores mencionarem análises estatísticas, os dados não foram apresentados.

ATORVASTATINA

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram 87 pacientes diagnosticados com COVID-19. Por meio de regressão de Cox, foi avaliado a relação entre tratamento adjuvante e mortalidade. Idade, hipertensão, doença cardiovascular, ventilação mecânica invasiva e comorbidades foram ajustadas para minimizar fatores de confusão. A idade mediana foi de 68 (intervalo interquartil [IQR], 58–75) anos e 56 (64,4%) dos 87 pacientes eram do sexo masculino. Desses pacientes, 39 (44,8%) receberam alta do hospital com 13 (IQR, 7 a 21) dias e 48 (55,2%) faleceram com tempo mediano de permanência hospitalar de 9,5 (IQR, 3 a 14,75) dias (p = 0,032). Dentre os sobreviventes, 24 (61,5%) receberam 40 mg de atorvastatina, diariamente, em comparação com 23 (47,9%) dos pacientes que faleceram (p = 0,20). De acordo com a regressão de Cox, os não usuários de atorvastatina tiveram 73% de chance de uma progressão mais rápida para óbito em comparação aos usuários de atorvastatina (p = 0,008). Os autores concluíram que uma progressão mais lenta para a morte está associada ao uso de atorvastatina em pacientes com COVID-19. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e segurança dessa terapia no tratamento de infecções por SARS-CoV-2.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo foi o tamanho amostral da coorte, 87 pacientes. Os autores ressaltam que os resultados desse estudo devem ser avaliados com cautela, principalmente pela sua natureza retrospectiva.

MEMANTINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *COREIA DO SUL*

Trata-se de uma análise junto a uma carta ao editor. Os autores comentam sobre o potencial terapêutico da memantina (tratamento da doença de Alzheimer) para a COVID-19. A memantina interfere na atividade do NMDA e inibe a liberação excessiva de glutamato na medula, o que contribui para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo. A memantina também inibe diretamente a replicação viral através da interação potencial com a proteína E viral e a função lisossômica. Um estudo relatou que 22 pacientes com distúrbio neurológico, diagnosticados com COVID-19 confirmada por PCR e tratados com memantina não desenvolveram sintomas clínicos de COVID-19. Levantou-se a hipótese de que a memantina poderia exercer efeito antiviral na COVID-19. No entanto, o estudo mencionado teve um pequeno tamanho amostral. Dessa forma, os autores avaliaram o banco de dados nacional de COVID-19 da Coreia do Sul e identificaram 5.726 pacientes com COVID-19 confirmado, dos quais 140 haviam morrido. A relação entre o tratamento com memantina e a mortalidade associada à COVID-19 foi investigada. Os autores não observaram relação estatisticamente significante entre mortalidade associada a COVID-19 e tratamento contínuo com memantina após ajuste para fatores de confusão clinicamente relevantes de idade, sexo e/ou comorbidades. Esse resultado foi observado tanto na análise geral de pacientes com COVID-19 quanto na análise de subgrupos limitada

a pacientes com demência. Os autores relatam que os resultados devem ser interpretados com cautela, dada a confiabilidade dos dados. Concluem que a análise não revelou associação entre tratamento com memantina e mortalidade em pacientes com COVID-19. Ademais, consideram que estudos futuros devem analisar se a memantina pode encurtar o curso clínico e/ou melhorar os resultados dos pacientes de acordo com a gravidade e a mortalidade geral por COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de se intitular uma análise retrospectiva, o estudo se propõe a analisar a associação entre dois fatores, em um único momento do tempo. Logo, o estudo foi considerado uma análise transversal. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 4 de 8 critérios foram atendidos. São limitações da análise: não definir critérios para inclusão de pacientes; não descrever as características dos pacientes incluídos; não descrever como souberam quais pacientes faziam uso de memantina e como isso foi mensurado.

TOCILIZUMABE

CASO-CONTROLE \ *ITÁLIA*

Neste estudo retrospectivo caso-controle, os autores avaliaram 80 pacientes com COVID-19. Os pacientes que fizeram uso de tocilizumabe (TCZ) (324 mg administrados em duas injeções subcutâneas concomitantes) em um hospital italiano, foram incluídos de forma consecutiva no estudo. Os pacientes assinaram um termo de consentimento para uso *off-label* do TCZ. Aqueles que não fizeram uso de TCZ para tratar a COVID-19, foram pareados por sexo e idade com o grupo TCZ. O tratamento com TCZ foi bem tolerado, sem alterações graves ou eventos adversos clinicamente relevantes. Nenhum dos pacientes teve neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1000/mm3), um (2,5%) paciente do grupo TCZ e três (7,5%) do grupo controle desenvolveram pneumonia bacteriana enquanto estavam na ventilação mecânica invasiva (VMI), e um (2,5%) paciente no grupo TCZ teve lesão hepática moderada transitória, em comparação com nenhum no grupo controle. O tratamento com TCZ resultou em uma melhora da oxigenação, avaliada pela razão entre pressão parcial de oxigênio e fração de oxigênio inspirado, que aumentou no dia 1 (+ 8%, IQR -9 a +25; p = 0,005 – no grupo TCZ, e p < 0,006 para comparações entre os grupos TCZ e controle) e dia 3 (+ 25%, IQR +10 a +52; p < 0,001 – no grupo TCZ, e p < 0,001 para comparações entre os grupos TCZ e controle), enquanto no grupo controle houve piora (p < 0,001). Quando comparado com pacientes do grupo controle, menos pacientes TCZ tiveram progressão da doença, definida como VMI (2 (5%) *vs.* 12 (30%), p = 0,003) ou morte (2 (5%) *vs.* 11 (27,5%), p = 0,006). Os autores concluíram que o bloqueio do receptor de IL-6 com o uso de TCZ pode reduzir o risco de progressão para COVID-19 grave ou morte.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, o estudo atendeu 8/10 critérios. Os autores não mencionam fatores de confusão e/ou estratégia para lidar com eles. Os autores também citam que o tamanho amostral e a não aleatorização das comparações são limitações do estudo.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA, BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

OBSERVACIONAL TRANSVERSAL \ ITÁLIA

O objetivo do estudo foi investigar os efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) nos desfechos clínicos como ventilação mecânica, admissões na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), lesão cardíaca e morte em 62 pacientes hipertensos hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2. Foram elegíveis pacientes com COVID-19, hipertensão com PA sistólica < 150 mmHg; dose estável de medicamentos anti-hipertensivos por pelo menos quatro semanas antes da inclusão; idade > 18 e < 80 anos. Os dados foram coletados prospectivamente de prontuários médicos eletrônicos nas instituições participantes e armazenados em sistema de captura eletrônica de dados. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram incluídos consecutivamente 62 pacientes hipertensos hospitalizados por COVID-19, divididos em pacientes em uso de IECA (n = 24), BRAs (n = 21) e BCCs (n = 17). Não foi observada diferença significativa nos desfechos do estudo quando comparado IECA com BRA e CCB (p > 0,05). Na análise de regressão multivariada de Cox corrigida para as variáveis do estudo (IC 95%, p < 0,05), os valores mais baixos da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) predizem óbitos (1,142; [1,008–1,294], p < 0,05), enquanto os maiores valores de interleucina 6 (IL6) predizem admissão na UTI (1.617; [1.094–2.389]), ventilação mecânica (1.149; [1.082–1.219]), lesão cardíaca (1.367; [1.054–1.772]) e óbitos (4.742; [1.788–8,524]). O tempo limitado de acompanhamento e o tamanho da amostra não podem levar a conclusões definitivas sobre os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos em pacientes hipertensos com COVID-19. Por fim, foram incluídos apenas pacientes com medicamentos anti-hipertensivos e hipertensão bem controlada, o que poderia reduzir a generalização dos resultados do estudo. Além disso, esses pontos precisam ser investigados em ensaios clínicos maiores.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7/8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes a estudos observacionais, o estudo apresentou outras seguintes limitações: os pacientes incluídos foram hipertensos controlados, o que pode limitar a extrapolação dos dados para outras populações; apesar dos autores indicarem que o tempo de acompanhamento foi limitado, não descrevem qual foi o tempo; não realizaram ecocardiograma em todos os participantes do estudo para avaliarem os efeitos sobre o coração; e os desfechos a serem avaliados não foram claramente relatados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, OSELTAMIVIR, CEFRIAXONA, ENOXAPARINA, MEROPENÉM, VANCOMICINA E CORTICOSTEROIDES

RELATO DE CASO \ *BRASIL*

Relato de caso de três gestantes/puérperas com COVID-19 em Vitória, ES, Brasil. O primeiro é uma primigesta, 28 anos, que deu entrada com febre e lesão hiperemiada. Iniciou terapia com antibiótico e heparina e foi transferida para a UTI dois dias depois. A radiografia sugeriu infecção por SARS-CoV-2. Começou tratamento com 500 mg de azitromicina (dia), 400 mg de hidroxicloroquina (2 x dia), por cinco dias, e 75 mg de fosfato de oseltamivir (2 x dia), e ventilação mecânica, e o RT-PCR deu negativo. Foi feita cesariana com 31 semanas de gestação e o bebê nasceu saudável. A mulher permaneceu na UTI por 18 dias, testando positivo para COVID-19 no 12º dia. O bebê testou negativo e puérpera e bebê receberam alta. O segundo caso é uma puérpera, 34 anos, que deu entrada na emergência cinco dias após o parto, com insuficiência respiratória e referindo dor lombar, tosse seca e febre moderada. A radiografia sugeriu infecção viral, não relacionada à COVID-19. Recebeu ceftriaxona (2 g dia), azitromicina (500 mg dia), oseltamivir (2x dia) e enoxaparina (40–80 mg dia). O RT-PCR foi positivo e ela recebeu hidroxicloroquina (400 mg 2 x dia), seguida de 400 mg por cinco dias, meropeném (500 mg 3x dia) e vancomicina (1 g dia). O quadro clínico piorou e ela foi transferida para a UTI, onde permaneceu por 13 dias. Marido e bebê testaram negativo. O terceiro relato é uma tercigesta, 25 anos, que deu entrada no hospital com 28 semanas referindo desconforto respiratório, mialgia, febre e diarreia. Foi transferida para UTI, onde recebeu corticosteroides, oseltamivir, azitromicina, ceftriaxona e enoxaparina, além de ventilação mecânica. Os exames sorológicos para COVID-19 deram negativo duas vezes, mas o RT-PCR foi positivo. Iniciou tratamento com hidroxicloroquina (400 mg 2x dia), seguida de 400 mg diárias por cinco dias. Foi feita cesariana e o bebê testou negativo, recebendo alta após 30 dias. A mulher permaneceu internada por 22 dias, e foi a óbito após piora clínica. Os autores concluem que não há evidências sobre a melhor via de nascimento e momento para intervenção nos casos de COVID-19, e sugerem condutas obstétricas individualizadas.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. A caracterização sociodemográfica das pacientes, entretanto, não foi apresentada com detalhamento suficientes.

INIBIDORES DE IL-6

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram 87 pacientes diagnosticados com COVID-19. Por meio de regressão de Cox, foi avaliado a relação entre tratamento adjuvante e mortalidade. Idade, hipertensão, doença cardiovascular, ventilação mecânica invasiva e comorbidades foram ajustadas para minimizar fatores de confusão. A idade mediana foi de 68 anos (intervalo interquartil [IQR], 58–75 anos) e 56 (64,4%) pacientes eram do sexo masculino e 50 (57,5%) eram do sexo masculino. Desses pacientes, 39 (44,8%) receberam alta do hospital com 13 (IQR, 7 a 21) dias e 48 (55,2%) faleceram com tempo mediano de permanência hospitalar de 9,5 (IQR, 3 a 14,75) dias (p = 0,032). Dentre os sobreviventes, 24

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

(61,5%) receberam 40 mg de atorvastatina, diariamente, em comparação com 23 (47,9%) dos pacientes que faleceram (p = 0,20). De acordo com a regressão de Cox, os não usuários de atorvastatina tiveram 73% de chance de uma progressão mais rápida para óbito em comparação aos usuários de atorvastatina (p = 0,008). Os autores concluíram que uma progressão mais lenta para a morte está associada ao uso de atorvastatina em pacientes com COVID-19. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e segurança dessa terapia no tratamento de infecções por SARS-CoV-2.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão narrativa, em que os autores, baseando-se em dados da literatura, defendem e mostram uma outra abordagem diferente sobre a IL-6 na COVID-19 daquelas trazidas pelos estudos publicados sobre tratamento da COVID-19 com inibidores de IL-6. Os autores não mencionam sobre a estratégia de busca dos artigos citados para embasar a referida hipótese.

CÉLULA-TRONCO MESENQUIMAL

REVISÃO NARRATIVA \ *LÍBANO*

Nesta revisão, são relatados dados sobre os ensaios clínicos com células-tronco mesenquimais (CTM) de acordo com o banco de dados *on-line* de estudos clínicos dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, além de uma revisão abrangente de ensaios clínicos concluídos ou em andamento usando CTMs para doenças associadas a vírus. A chave para um tratamento contra COVID-19 é evitar a tempestade de citocinas e, assim, suprimir a resposta imunológica superinflamatória induzida por SARS-CoV-2, reduzindo a lesão pulmonar e reparando o tecido pulmonar. Um estudo piloto chinês recente (Leng *et al.*), demonstrou a eficácia das CTMs em sete pacientes com pneumonia por COVID-19. Dois a quatro dias após a injeção intravenosa de CTMs, os sintomas de febre, fraqueza e falta de ar desapareceram nos sete pacientes com melhora significativa da função pulmonar, além de um declínio acentuado na proteína C reativa e na citocina pró-inflamatória TNF-α e um aumento notável na IL-10 anti-inflamatória. Em março, cinco ensaios clínicos apareceram no Clinicaltrials.gov, estudando a segurança e eficácia das CTMs no tratamento de pacientes infectados com COVID-19, todos na China. Dois ensaios em andamento estão usando CTM de cordão umbilical, que foi infundida por via intravenosa a uma concentração de 0,5×106 células/kg de peso corporal (NCT04273646) e 3,3×107 células/50 ml (NCT04269525), respectivamente. Outro estudo clínico de Fase I (NCT04252118), no qual foram administradas três doses de CTMs (3,0 × 107 células), confirmou sua segurança em pacientes com COVID-19. Um estudo de fase I/II (NCT04288102) também está avaliando a segurança e a eficiência de 3 doses de CTMs administradas por via intravenosa (4,0×107 células por dose) nos dias 0, 3 e 6. Além disso, um estudo recentemente registrado (NCT04276987) pretende investigar a segurança e eficácia da inalação de aerossóis de exossomos alogênicos derivados de CTMs de tecido adiposo em pacientes com pneumonia por COVID-19. O uso de MSC-exossomos é vantajoso, pois tem capacidade de migrar eficientemente para o local de destino devido às suas dimensões nanossimétricas sem ficar fisicamente preso na microcirculação, e não ocorre diminuição de dose, o que acontece com as CTMs após a infusão. Com os estudos existentes, a eficácia das CTMs sobre doenças associadas a vírus ainda não pode ser concluída. Portanto, são necessários ensaios clínicos randomizados, com maior tamanho de amostra, para validar a segurança das CTMs e os resultados terapêuticos a curto e longo prazo.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão sobre estudos já realizados com células-tronco mesenquimais (CTMs) para tratamento de doenças virais. De maneira muito clara, os autores demonstram como a utilização de CTMs pode ser promissora no tratamento da COVID-19, além de mostrar quais estudos estão em andamento sobre o tema.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Os autores realizaram pesquisa sobre administração de corticosteroides na pneumonia por influenza, SARS, MERS e COVID-19. Dois autores pesquisaram de forma independente as bases de dados PubMed, EMBASE, *Web of Science* e Cochrane Library até 30 de abril de 2020. Dois pesquisadores extraíram independentemente informações dos estudos originais. A busca inicial identificou 19.227 estudos em potencial; foram revisados 782 textos completos, sendo 212 relacionados a influenza; 196, a SARS; 33, a MERS; e 341, a COVID-19. Com relação à influenza, sete revisões sistemáticas foram recuperadas, as quais mostraram que a terapia com corticosteroides estava significativamente associada à mortalidade e infecção nosocomial. Por sua vez, os resultados da terapia com corticosteroides na SARS foram divergentes. Já para MERS, os resultados demonstraram que a terapia com corticosteroides atrasou a depuração do RNA de MERS-CoV. Com base na revisão de estudos sobre a COVID-19, os autores consideram que os dados são limitados. Zhou *et al.* e Wang *et al.* relataram que a terapia com corticosteroides melhorou os sintomas clínicos e a oxigenação dos pacientes com COVID-19. Wang *et al.* também relataram que, para COVID-19 grave, a terapia com corticosteroides reduziu o tempo de internação e a permanência na UTI. Wu *et al.* relataram que o tratamento com metilprednisolona diminuiu o risco de morte em indivíduos com COVID-19 com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (HR = 0,38; IC95%: 0,20-0,72). Esses resultados devem ser interpretados com cautela devido a possíveis vieses e fatores de confusão dos estudos observacionais. Atualmente, a metilprednisolona é o tratamento mais relatado para a COVID-19, sendo a eficácia de outros corticosteroides incerta. Para as dosagens e duração, cursos curtos de cerca de 1 semana e dose baixa a moderada (metilprednisolona 0,5-1 mg /kg /dia) podem ser razoáveis com base no Consenso de Especialistas da China. Os autores consideram que, para pacientes gravemente enfermos com COVID-19, com inflamação extensa e lesão pulmonar relacionada a citocinas, pode-se considerar o uso de corticosteroides para impedir o desenvolvimento de SRAG. Concluem que ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança da administração precoce de dose baixa a moderada de metilprednisolona em indivíduos com COVID-19 e SDRA são necessários. É necessário ter cautela no uso clínico de corticosteroide para COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas metodológicas para avaliação de revisões narrativas. Apesar de se intitular uma revisão narrativa, o estudo tem métodos sistematizados de busca, seleção e extração de dados, realizados de forma independente por dois pesquisadores. Realizou-se avaliação crítica dos estudos incluídos, apesar de não usarem métodos validados. O estudo pode ser considerado robusto e bem conduzido.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 15 July 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 16/07/2020.
2. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, *et al.* **Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19**. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32:166–96. Disponível em: https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200039
3. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell J, Staplin N, *et al.* **Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial**. July 16th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852.
4. Carvalho V, Turon R, Gonçalves B, Ceotto VF. **Effects of Tocilizumab in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study**. MedRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.07.13.20149328
5. Gregoriano C, Koch D, Haubitz S, Conen A, Fux CA, Mueller B, *et al.* **Characteristics, predictors and outcomes among 99 patients hospitalised with COVID-19 in a tertiary care centre in Switzerland: an observational analysis**. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20316. Disponível em: https://doi.org/10.4414/smw.2020.20316
6. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, Azmaiprashvili Z, Patarroyo Aponte G. **The Use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a single center observational study**. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Jul 14. doi: 10.1080/14787210.2020.1794819.
7. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, *et al.* **Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study**. Critical Care (2020) 24:429. Doi: https://doi.org/10.1186/s13054-020-03154-4
8. Park MH, Kwon DY. **A retrospective review of memantine use and COVID-19-associated mortality from a national database**. J Med Virol [Internet]. 2020 Jul 7;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26266
9. Potere N, Di Nisio M, Cibelli D, *et al.* **Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case–control study**. Ann Rheum Dis (2020). Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218243
10. Sardu C, Maggi P, Messina, Iuliano P, Sardu A, Iovinella V, *et al.* **Could anti-hypertensive drug therapy affect the clinical prognosis of hypertensive patients with COVID-19 infection? Data from centers of southern Italy**. JAHA. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016948
11. Reis HLB dos, Boldrini NAT, Caldas JVJ, Paz APC da, Ferrugini CLP, Miranda AE. **Severe coronavirus infection in pregnancy: challenging cases report**. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062049
12. Scherger S, Henao-Martínez A, Franco-Paredes , Shapiro L. **Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19**. Medical Hypotheses. 2020; 144. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110053.

13. Sleem A, Saleh F. **Mesenchymal stem cells in the fight against viruses: Face to face with the invisible enemy**. Current Research in Translational Medicine. 2020. Disponível em:https://doi.org/10.1016/j.retram.2020.04.003.
14. Yang J-W, Yang L, Luo R-G, Xu J-F. **Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond**. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020 Jul 16; Available from: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.020
15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 17 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.